Folgen einer Chininvergiftung am Auge.

Von

Dr. Stölting,

Augenarzt in Hannover.

Mit Taf. II und 6 Figuren im Text.

Wenn ich es in der vorliegenden kleinen Arbeit unternehme, über eine Chininvergiftung zu berichten, so geschieht es, weil in diesem Fall eine bisher bei derartigen Intoxicationen nicht beobachtetes Symptom, nämlich eine starke Atrophie der Iris auftrat. Auch noch in einer anderen Hinsicht ist die Krankengeschichte von Interesse. Es erstreckte sich nämlich die Ueberwachung des Kranken auf zwölf Jahre und stellt somit wohl den am längsten beobachteten Fall dar. Sie zeigt weiter, dass doch nicht immer die Chininvergiftungen auf die Dauer so harmlos zu sein brauchen, wie man im Allgemeinen annimmt. Damit ist wohl die Berechtigung der Mittheilung erwiesen.

Am 17. Februar 1890 wurde ich zu einem jungen 17jährigen Mann gerufen, der vor fünf Wochen an Influenza und Lungenentzündung erkrankt war. Ein Arzt hatte die Vermuthung ausgesprochen, dass eine Gehirnentzündung hinzugekommen sei. Schon in der ersten Zeit der Erkrankung war das Gesicht völlig verloren gegangen und dieses Symptom mochte wohl den Anlass zu der Diagnose Gehirnentzündung gegeben haben. Da der Patient in einer kleineren benachbarten Stadt erkrankt war, hatte er keinen Augenarzt zu Rathe gezogen. An dem Tage, wo man mich consultirte, war zuerst wieder Lichtempfindung aufgetreten.

Die Untersuchung ergab nun folgendes Resultat: Die Augen des noch sehr leidend aussehenden Patienten waren äusserlich normal, die Pupillen mittelweite, auf Licht völlig unbewegliche. Der Opticus erschien auf den ersten Blick atrophisch, dabei scharf begrenzt. Es fehlte jedoch für Atrophie das Einsinken des Niveau, sowie die unscharfe Grenze, welche wir bei postneuritischer Ablassung beobachten. Man konnte vielmehr sehen, dass der zart rosa schimmernde, nasale Theil des Sehnerven mit der übrigen Retina annähernd in einer Ebene lag und dass die Grenzen sich scharf abzeichneten. Am auffallendsten war das Verhalten der Gefässe. Sie erschienen sämmtlich auf einen Bruchtheil ihres Volumens reducirt und verliefen fadenförmig. Sonst war in der Retina nichts Abnormes zu sehen. Das Sehvermögen war auf Erkennen vom Lichtschein reducirt.

Die Anamnese ergab, dass der Kranke eine Zeit lang täglich 3,0 Chinin genommen hatte. Trotz der mässigen Dosis konnte wohl kein Zweifel aufkommen, dass hier in dem geschwächten Körper eine Chininintoxication zu Stande gekommen war. Therapeutisch wurden neben guter Pflege einige Strychnininjectionen verordnet und vom Hausarzt ausgeführt. Fünf Tage nach der ersten Untersuchung am 22. II. kam der Kranke zur genauen Untersuchung zu mir. Die Sehschärfe hatte sich auf Fingerzählen in 4 m beiderseits gehoben und es gelang die Gesichtsfelder aufzunehmen

Datum 22./II. 90.

Fig. 1.

Datum 23./IV. 90.

Fig. 2.

(cf. Fig. 1), die beide aufs höchste concentrisch eingeengt waren. Dabei stellte es sich heraus, dass Farben überhaupt nicht erkannt wurden. Die Pupillen reagierten wieder in geringem Grade auf Lichteinfall. Einzelne feine Aeste der Arterien wurden beim Ophthalmoskopiren als weisse Stränge sichtbar. Die centrale Sehschärfe besserte sich nun schnell. Schon am 23. IV. war beiderseits Visus = 1 (links mit Correction von $-1,0$ D. Cyl. Achse horizontal rechts bei emmetropischer Refraction) und die Gesichtsfelder zeigten sich zu $\frac{4}{5}$ wieder hergestellt (cf. Fig. 2), aber erst am 12. V. wurden Farben unterschieden und auch da nur bei intensiv gefärbten

Gegenständen. Ein Farbensichtsfeld aufzunehmen gelang nicht vor dem 19. IX., auch jetzt war es äusserst beschränkt (cf. Fig. 3).

Schon bei einer der ersten Consultationen im März war mir eine Unregelmässigkeit der Pupillen aufgefallen. Die linke zeigte sich etwas weiter, als die rechte.

Später im April war die rechte Pupille schräg oval, während die linke nicht ganz so unregelmässig aussah. Auch konnte man bei der rechten bemerken, dass sie sich nur sectorenweise, unregelmässig auf Licht zusammenzog.

Datum 19/IV.90.

Fig. 3.

Datum 2/IV.92.

Fig. 4.

Ophthalmoskopisch erschien die Retina im September zwischen Opticus und Macula dem Zuge der Nervenfasern entsprechend fein streifig. Sehr überrascht war ich bei einer Untersuchung im April 1892, also zwei Jahre nach Entstehung des Uebels, die Regenbogenhäute beider Augen atrophirt zu finden. Das Pigmentblatt war beiderseits so weit geschwunden, dass man ähnlich wie bei Albinos durch das Balkenwerk der Iris den rothleuchtenden Reflex des Augenhintergrundes erkennen konnte. Dabei war die Sehschärfe rechts auf $\frac{4}{10}$ und links auf $\frac{4}{15}$ gesunken und das Gesichtsfeld in eine ovale Form übergegangen, die jedenfalls gegen früher keine

Verbesserung darstellte (cf. Fig. 4). Die Verschiebung der Grenzen von Roth über die von Blau hinaus dürfte ihren Grund wo! in der grösseren Helligkeit des Roth oder aber in Ungenauigkeit der Angaben haben.

Ähnlich stellte sich der Befund im Februar 1893 dar. Hier sind zuerst die Klagen des Patienten über schlechte Lichtadaptation verzeichnet. Er empfindet besonders den Uebergang vom Dunkeln ins Helle durch starke Blendung sehr unangenehm. Beide Pupillen zeigen jetzt eine symmetrische schräg ovale Form. Während rechts beide Enden etwas spitz ausgezogen sind, sind sie links mehr abgerundet. Die Durchleuchtbarkeit der Iris ist rechts noch etwas mehr als links ausgesprochen, doch auch dort sehr deutlich. Verengung der Pupillen auf Licht nur minimal vorhanden.

Ueber den Augenspiegelbefund ist hier bemerkt, dass die Optici nicht mehr ganz den atrophischen Eindruck wie früher machen. Dass keins der Gefässe mehr völlig verschwinde (soll wohl heissen in weissen Strang über-

gehe), dass aber die Verengung noch sehr auffallend sei. Rechts ist auch wieder die Verengung etwas stärker als links angegeben. Dabei hat sich die Sehschärfe beiderseits wieder fast auf die Norm gehoben und ist auch das Gesichtsfeld verbessert (cf. Fig. 5).

Ganz ähnlich lautet der Befund aus dem Jahre 1897. Nur nehmen die Klagen des Patienten über die Störung bei dem Uebergang aus dem Dunkeln ins Helle zu. Mehrere Minuten brauche er, um sich der neuen Beleuchtung anzupassen. Anno 1899 dagegen sind die Beschwerden umgekehrt beim Uebergang vom Hellen ins Dunkle unangenehmer. Die Atrophie der Iris hat jetzt einen solchen Grad erreicht, dass man mühelos den Stand der Linse durch die Iris erkennt. Die Sehschärfe ist beiderseits fast $\frac{6}{9}$, jedoch bedarf der Kranke um sie zu erreichen beiderseits einer cylindrischen Correction von $-3,5$ D. mit horizontaler Achse. Die Gesichtsfelder sind gegen die Aufnahme vor zwei Jahren wiederum ein wenig eingeschränkt und ähneln sehr der Figur 4.

So wie im Jahre 1899 hat sich der Zustand im Wesentlichen gehalten. Patient selbst glaubt (Anno 1902 im Mai), dass sich die Sehschärfe verschlechtert habe. Man findet dementsprechend rechts mit $-3,5$ D. Cyl.

fast $\frac{6}{12}$, links mit — 3,0 D. Cyl. $\frac{6}{12}$. Die Gesichtsfelder namentlich für Farben haben sich aber eher verbessert (cf. Fig. 6). Die Form der Pupille ist noch die früher beschriebene schräge. Beim Durchleuchten bilden die Trabekel der Iris graue Streifen auf dem rothen Hintergrunde. Am rechten Auge (cf. Farbentafel) ist am inneren oberen Pupillenrande ein kleiner schmaler pigmentirter Saum von etwa 1 mm Länge sichtbar, dies ist aber auch die einzige Stelle, wo sich Pigmentreste finden; überall sonst ist in der Iris dasselbe völlig geschwunden. Das Verhalten am linken Auge ist ganz ähnlich, doch scheinen hier an der Sphinkterregion namentlich nach aussen einige Stellen dunkler. Sie verdanken diese geringere Durchsichtigkeit wohl Pigmentresten. Die Sphinkterregion ist sonst so durchsichtig, dass nur wenige Ueberbleibsel des Muskels erhalten sein können. Beiderseits sieht man noch innen unten den Linsenrand deutlich durch, am linken Auge auch den temporalen Rand.

Datum 12/V.02.

Fig. 6.

Die Optici erscheinen beide auf den ersten Blick atrophisch, ihr Rand ist scharf. Die Lamina cribrosa scheint durch. Die Gefässe, namentlich die Arterien sind geradezu fadenförmig und schlecht in die Peripherie zu verfolgen, eigentliche Wandverdickungen in Form von weissen Streifen sind nicht zu sehen, dennoch ist das Niveau des Opticus nur sehr geringgradig abgeflacht, ein gelbröthlicher Schimmer namentlich über den nasalen Partien ist nicht zu verkennen. Ausser geringer Auflockerung des Retinapigments in der Peripherie sonst nichts besonderes Anormales zu entdecken.

Dass es sich hier um eine Chininintoxication und ihre Folgen am Auge handelt, dürfte nach Allem keinem Zweifel unterliegen. Die Dosis des Chinin, die Dauer der Amaurose, das Verhalten der Gesichtsfelder, der ophthalmoskopische Befund, die hemeralopischen Klagen, alles stimmt mit dem bekannten Bilde überein, nur die Atrophie der Iris ist neu hinzugekommen und es dürften Einwände wegen ihrer Abhängigkeit vom Chinin nicht ausbleiben. Und doch glaube ich an diesen Zusammenhang.

Es wäre z. B. nicht undenkbar, dass sich eine so spät — hier zwei Jahre nach Beginn der Erkrankung — zuerst der Beobachtung zugängliche Folge eben deshalb nicht selten der Wahrnehmung entzogen hätte, weil die Kranken den behandelnden Arzt nicht wieder aufsuchten, aber es trifft doch für verschiedene Fälle, z. B. die von Knapp nicht zu, der nach vierjähriger Beobachtungszeit bei einem Knaben normale Reaction der Pupillen constatirte, und bei einem zweiten und dritten Fall von zwei- und fünfjähriger Beobachtung auch die Anomalie nicht beschreiben konnte. Ebenso wenig fand sie Schwabe bei mehrjähriger Beobachtung. Bei ihm wäre es auch wohl deshalb kaum zu erwarten gewesen, weil die Chininose, eine sehr geringe, 1,25 g betrug, während früher nach Brunner 2,6 als das Minimum galt. Aber wie wollen wir uns eine solche Atrophie der Iris bei dem sonst völlig gesunden Mann anders entstanden denken? Die verengten Gefässe der Netzhaut lassen keine andere Deutung zu. In der Iris muss die gleiche Schädlichkeit vorhanden gewesen sein.

Man war früher geneigt, die Störungen im Wesentlichen auf eine Ischämie der Arterien zurückzuführen, und in besonders ausführlicher und überzeugender Art hat Brunner(2) diesen Standpunkt in einer Dissertation aus der Horner'schen Klinik vertreten.

Für die Ischämie macht er den bei Chinin sinkenden Blutdruck verantwortlich, dem anfangs wenigstens noch ein relativ hoher intraocularer Druck entgegenstehe, dieser Druck hindere auch das rückläufige Einfließen des Venenblutes ins Auge. Die Anfangssymptome der Chininvergiftung am Auge werden so verständlich, nicht aber wird verständlich, warum auch nach Aufhören der Chininwirkung die Ischämie der Gefässe anhält. Zur Erklärung dieser Thatsache nimmt Brunner an, dass die collabirten Gefässwände mit ihrer Endothelschicht eine gegenseitige Verklebung eingehen, und dass vielleicht das in beträchtlicher Menge im Blut circulirende Chinin einen entzündungserregenden Reiz auf die Gefässwand ausübe. Horner habe das direct als Endovasculitis ex ischaemia ex vacuo bezeichnet.

Die Arbeit Brunner's stammt aus dem Jahre 1882. 1891 nahm de Schweinitz(5) Gelegenheit, über Experimente an Hunden zu berichten. Er fand Verdickungen und sonstige Veränderungen in den Centralgefässen, ja einen organisirten Thrombus, der durch neugebildete Gefässe canalisirt war. Er hält die primäre Einwirkung des Chinin auf das motorische Gefässcentrum für wahrscheinlich, dem dann endlich Veränderungen in den Gefässen folgen. de Schweinitz

macht sich aber selbst den Einwurf, dass eine volle Erklärung darin nicht gefunden werden könne, denn man müsse sonst ähnliche Wirkungen bei Mitteln wie Ergotin sehen, welche Stimulantien der Vasomotoren seien.

Nun haben in letzter Zeit sich einige Forscher dahin ausgesprochen, dass weniger eine Gefässwirkung, als die directe Beeinflussung der Nerven bei der Chininvergiftung anzuschuldigen sei. So lässt Druault, dessen Originalarbeit mir leider nicht zugänglich war, die Anämie nur als schwach nebensächliches Element gelten. Nach ihm ist die Ursache einzig und allein in der Degeneration der Sehnervenfasern und Ganglienzellen der Netzhaut zu suchen, und Birch-Hirschfeld erklärte sich ebenfalls in der Discussion des Schwabeschen(3) Vortrages nach den Ergebnissen eigener Experimente gleich dem Vortragenden selber dahin, dass primäre degenerative Wirkung des Chinin auf die Ganglienzellen der Retina anzunehmen seien. Schwabe zieht sogar die therapeutische Consequenz und will vom Amylnitrit nichts erwarten, weil eben die Anämie nicht die Ursache der Störung abgebe.

Schon 1899 hatte Ward Holden(4) bei seinen Experimenten an Hunden Veränderungen in den inneren Schichten der Netzhaut gefunden. Doch glaubt er, „dass die Netzhautveränderungen bei Chininamblyopie hauptsächlich in dem Mangel an Nahrungszufuhr und zum geringen Theil in der veränderten Qualität der Nahrung ihre Erklärung fänden“. Die Frage, welches hier das Primäre sei, ist schon deshalb nicht unwichtig, weil eventuell leicht eine negative Therapie an die Annahme der primären Nervenläsion durch Chinin anknüpfen könnte, wie es Schwabe schon in der Discussion zu seinem Vortrag durchblicken lässt. Ich erinnere deshalb daran, dass schon Horner einen Versuch controlirte (cf. Brunner, S. 49), wo bei einem Hunde nach der Gabe von 1,0 Chin. mur. crist. in subcutaner Anwendung die Wirkung 70 Minuten nach der Injection an den Gefässen aufs deutlichste zu Tage trat. Horner selbst constatirte nach 70 Minuten „auffallende immer zunehmende Ischämie: Arterien kaum sichtbar; die Venen werden zusehends blasser“. Der Hund war kurz darauf total blind. Könnte man auch hier noch zweifelhaft sein, so scheint mir doch das Experiment von Barabaschew(1), am Menschen angestellt, kaum anders als auf Circulationsstörungen zurückführbar. Der Autor beobachtete einmal eine $\frac{1}{2}$ Minute andauernde Amaurose, „sie kehrte jedoch noch zehn Mal nach je 5 bis 10 Minuten langen Zwischenräumen wieder. Zwischen je zwei Amauroseanfällen war das

Sehvermögen ganz normal. Der Charakter dieser Anfälle wie auch ihr mit Herzklopfen und Pulsunregelmässigkeit gleichzeitiges Auftreten deuten auf ihre Abhängigkeit von einem abnormen Zustande des Gefässsystems.“ Etwa Aehnliches scheint schon Beydler 1838 beobachtet zu haben. Barabaschew erscheint es nur zweifelhaft, ob die Veränderungen im Gefässsystem lediglich durch Reizung des vasomotorischen Centrums oder auch durch Veränderungen des Blutes entstehen.

Betrachten wir unseren Fall mit Rücksicht auf die hier aufgeworfenen Fragen, so kann derselbe mit seinen sonstigen Symptomen ebenso wenig wie die anderen klinischen Fälle Aufschluss geben. Nur die Irisatrophie scheint mir doch anders zu stehen. Legt man mit Druault, Birch-Hirschfeld und Schwabe das Hauptgewicht auf die Degeneration der nervösen Endapparate des Auges und betrachtet die Ischämie als Nebensache, so wird die Irisatrophie kaum zu begreifen sein, während wir, wenn wir im Gegentheil die Gefässanomalie in den Vordergrund rücken, die hochgradige allmählich eintretende Atrophie in der zum grössten Theil aus besonders dickwandigen Gefässen bestehenden Iris wohl verstehen. Alle von der Nerven Degeneration abhängigen Ausfälle der Function sind anfangs am stärksten und stellen sich in kürzerer oder längerer Zeit wenigstens theilweise wieder her. Hier sehen wir dagegen erst nach zwei Jahren deutlich hervortretend die Folgen der mangelhaften Ernährung der Iris. An Trophoneurose zu denken liegt deshalb so fern, weil, wenn das der Fall wäre, wir nicht einsehen könnten, warum nicht auch sonst im Auge, und namentlich in der Retina und im Opticus, die doch offenbar am stärksten durch die Vergiftung litten, sich die trophischen Störungen mit der Zeit mehr und mehr geltend machten. Nur die Annahme einer directen Gefässkrankheit kann hier meines Erachtens eine wenigstens einigermaßen annehmbare Erklärung abgeben.

Dass die Irisgefässe allein so schwer betroffen wurden und nicht auch sonst die Gefässe der Chorioidea und anderer Körperregionen, worauf wir wohl bei dem ausgezeichneten Wohlbefinden des Mannes schliessen können, dürfte seinen Grund in dem eigenthümlichen Bau der Irisgefässe haben, welche mit ihrer mächtigen Adventitia weniger als andere Gefässe eine Circulationsstörung ertragen.

Dabei bin ich jedoch geneigt insofern den Einfluss des Nervensystems anzuerkennen, als der Anstoss zur Ischämie von ihm ausgeht, sei es nun durch Sinken des Blutdruckes, sei es durch Con-

traction der Gefäßmuskulatur in Folge von Reizung durch den abnormen Inhalt.

Soweit scheint mir doch aus dieser Beobachtung hervorzugehen, dass eine solch untergeordnete Rolle, wie die letzten Beobachter den Gefässen zugetheilt haben, ihnen nicht gebührt, und dass die ersten Forscher mit ihren Anschauungen der Wahrheit näher kamen.

Literaturverzeichniss.

- 1) Barabaschew, Zur Frage von der Chininamaurose. Arch. f. Augenheilk. Bd. XXIII. S. 91.
 - 2) Brunner, Ueber Chininamaurose. Inaug.-Dissert. Zürich 1882.
 - 3) Schwabe, Ueber die Einwirkung des Coffeins auf das Gesichtsfeld bei Chininamblyopie. Münch. med. Wochenschr. 1900. S. 1643.
 - 4) De Ward A. Holden, Die Pathologie der experimentellen Chininamblyopie. Arch. f. Augenheilk. Bd. XXXIX. S. 139.
 - 5) de Schweinitz, Additional experiments to determine the lesion in Quinine blindness. Transact. of the Americ. Ophthalm. Society. 1891. S. 23.
-